

EFFICACITE ET TOLERANCE DE L'ARTEMETHER DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME GRAVE ET COMPLIQUE AU MALI.

DK MINTA¹, MS SISSOKO², T SIDIBE³, A DOLO², B POUADIOUGOU², M DEMBELE¹, A DICKO², MM KEITA³, S DUPARC, H A TRAORE¹, E PICHARD, O DOUMBO².

¹ Service de Médecine interne et Maladies Infectieuses Hôpital Point G

² Département d'Epidémiologie et des Affections Parasitaires/FMPOS

³ Service de Pédiatrie, hôpital Gabriel TOURE

⁴ Rhône-Poulenc Rorev-Doma (France)

⁵ Service Maladies Infectieuses CHU d'Angers (France)

Correspondance et tiré à part : Dr Daouda K. MINTA, Service des Maladies Infectieuses
Hôpital du Point G, BP : 333 - Bamako, MALI - Tel. Portable : 674 83 10
E mail : minta.daouda@yahoo.fr

RESUME

Nous avons comparé l'efficacité et la tolérance de l'artémether versus Quinine chez 67 enfants maliens âges de 3 mois à 15 ans souffrant de paludisme grave et compliqué hospitalisés dans le service de Pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré ;

Après randomisation, 33 enfants ont été traités par l'artémether (3,2mg/kg à J1 à 2 temps et 1,6mg/kg en dose unique de J2-J5) autres par la quinine (dose de charge de 20mg/kg suivie de 10mg/kg toutes les 8 heures en perfusion, puis un relais per os dès que possible à 10mg/kg toutes les 8 heures). La durée du traitement antimalarique était de 5 jours pour l'artémether et 7 jours pour quinine ;

Les deux groupes de patients traités étaient comparables à l'inclusion. Le neuropaludisme a représenté la forme grave la plus fréquente dans les deux groupes traitement soit 78,8% (26/33) des sujets traités par artémether et 82,4% (28/34) des sujets traités par la quinine.

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement quelque soit le paramètre étudié (clairance parasitaire, clairance thermique, délai de sortie du coma, recrudescence, tolérance, mortalité).

L'artémether est un antipaludique d'efficacité équivalente à celle de la quinine.

MOTS CLES : Efficacité, Tolérance, Artémether, Quinine, Paludisme grave, Enfant.

INTRODUCTION

Le paludisme occupe la troisième place des affections fébriles avec 12,6% dans le service de Médecine Interne de l'Hôpital du Point G (1). Il constitue la première cause des convulsions fébriles (2). Le neuropaludisme représente 51,7% des urgences pédiatriques (3).

La prise en charge de cette urgence parasitaire demeure un problème d'actualité, face à la recrudescence des formes graves et la mortalité liée à l'émergence et à la propagation des anophèles résistants aux insecticides et de Plasmodium falciparum résistants aux antipaludiques même les plus récents (4).

La durée du traitement intra-veineux par la quinine à posologie optimum est d'application délicate selon

ABSTRACT

EFFICACY AND SAFETY OF ARTEMETHER IN THE TREATMENT OF SEVERE END COMPLICATED MALARIA IN MALI.

We compared the efficacy and safety of artemether versus Quinine in 67 children from 3 months to 15 years old hospitalised for severe and complicated in the pediatric service of Gabriel Touré's Hospital

Children were randomised to receive artemether or quinine. Artemether was given at 3,2mg/kg in day 1 (two times) and 1; 6mg single dose from day 2 to day5) and quinine was administrated at 20mg/kg (attack dose) followed by 10mg/kg every 8 hours until oral drug administration (10 mg/kg every 8 hours). The treatment for artemether lasted 5 days while quinine treatment lasted 7 day. Thirty tree and 34 children received respectively artemether and quinine. Two groups were comparable with baseline characteristics. Cerebral malaria was most frequent in the two with no statistical difference. Seventy height percent in artemether group compared to 82,4% in quinine group.

No statistical difference was found between groups regarding parameters such as : Parasitic clearance, thermal clearances, delay of exit of the coma, upsurge, tolerance, and mortality.

Artemether is as efficacious and well safe as quinine for the treatment of sevese and complicated malaria.

KEY WORDS : Efficacy, Safety, Artemether, Quinine, Severe Malaria, Child.

les lieux. Dans les formes graves et compliquées, l'utilisation de la quinine en perfusion dans du sérum glucosé 5% ou 10% à la dose journalière de 25mg/kg en trois administrations pendant 5 à 7 jours reste astreignant pour le malade et pour le personnel sanitaire. Compte tenu de tous ces facteurs, il se posait le besoin de trouver un médicament d'efficacité supérieure ou comparable au traitement de référence qu'est la quinine.

L'artémether, composé extrait de la plante médicinale chinoise Qinghao (*Artemisia annua*) est connu pour son activité schizontocide rapide à travers plusieurs études cliniques faites en Chine et ailleurs dans le monde (5).

Nous avons réalisé un essai clinique d'équivalence prospectif comparatif ouvert randomisé en groupe parallèle, artémether versus sel de quinine dans le

traitement du paludisme grave et compliqué à *Plasmodium Falciparum* dans la population d'enfant.

MALADES ET METHODES

Cadre et lieux d'étude

Notre étude s'est déroulée dans le service de Pédiatrie de l'hôpital Gabriel TOURE de Bamako (HGT). Les études parasitologiques, hématologiques et biochimiques ont été confiées au Département d'Epidémiologie et des Affections Parasitaires de la FMPOS (DEAP/FMPOS), au Laboratoire d'hématologie de la FMPOS et au laboratoire de Biologie de l'Hôpital du Point G.

Méthode

Notre étude a eu lieu au cours des saisons de transmissions du paludisme, de Juin 1993-février 1994 et juin 1994-décembre 1994.

L'étude a concerné les enfants de 3 mois à 15 ans consultant en pédiatrie au moment de l'étude pour fièvre. Certains des patients inclus dans l'étude ont été directement référés des sites sentinelles de surveillance épidémiologique du paludisme.

Ont été retenus pour notre travail, les enfants fébriles (température centrale \geq 38°C), chez qui le frottis mince a montré la présence unique de *P. falciparum* avec un charge parasitaire \geq 0,1% d'hématies parasitées. Les patients devaient en plus des critères ci-dessus cités, présenter un critère majeur ou 2 critères mineurs de paludismes grave (Critères OMS). Le consentement des parents était indispensable à l'éligibilité.

Au total 67 enfants atteints de paludisme à *P. falciparum* ont été retenus pour notre étude. Tout patient présentant une autre infection en cours et/ou ayant reçu dans les 24 heures de la quinine ou une injection intramusculaire n'était pas éligible.

Suivi des patients

La durée de l'hospitalisation était de 7 jours. Le patient était revu au 14^e jour pour examen (clinique et biologique) de contrôle (J14).

Le suivi clinique et biologique a été fait selon le plan du tableau I.

Les critères d'évaluation de l'efficacité et de tolérance de médicament retenu étaient les suivants :

- Les critères cliniques pour le temps de clairance thermique*,
- Le temps de normalisation de la conscience **.
- Les critères biologiques par la négativation de la parasitémie ***,
- Les critères d'évaluation de tolérance, par les critères, ECG et biologique.

Tableau I : Plan de suivi clinique et biologique
Planning of clinic and biologic follow-up.

	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J14
Examen clinique	X1							
Examen neurologique (évaluation état conscience)	X2	X2	X2	X1	X1	X1	X1	X1
Paramètres vitaux	X6	X6	X3	X1	X1	X1	X1	X1
Goutte-épaisse/Frottis mince	X3	X3	X3	X1	X1	X1	X1	X1
Hémogramme/Plaquettes	X1		X1		X1		X1	X1
Réticulocytes	X1		X1		X1		X1	X1
Transaminases/Phosphatases alcalines	X1		X1		X1		X1	X1
Urée/Créatinémie/Natrémie/Kaliémie	X1		X1		X1		X1	X1
Diurèse	X3	X3	X3	X1	X1	X1	X1	X1
Glycémie	X3	X3	X3		X1		X1	X1
ECG	X1		X1		X1		X1	X1

X1= une fois par jour X2= deux fois par jour X3= trois fois par jour X6= six fois par jour.

Le traitement

Des enveloppes randomisées avec fiche de traitement permettaient le choix du régime thérapeutique à l'inclusion. Les malades ont reçu l'un des deux régimes thérapeutiques. Toutes les ampoules avaient la même présentation. Une fois le tirage effectué, la fiche thérapeutique était faxée au moniteur d'étude clinique pour suivi et contrôle de la randomisation. Artemether : présenté sous le nom de PALUTHER® en boîte de 6 ampoules injectables de 1 ml dosé à 80 mg. La posologie administrée était de 3,2mg/kg à 12 heures d'intervalle à J1, puis 1,6mg/kg en I.M. unique de J2 à J5 à l'aide de seringue de 1 ml.

Quinine : présentée en boîte de 12 ampoules de 2 ml dosés à 600mg, boîtes de 25 comprimés de 100mg et de boîte de 20 comprimés de 250 mg de dichlorhydrate de quinine.

La posologie était de 20 mg à l'admission, puis 10mg/kg toutes les 8 heures pendant 7 jours. La voie d'administration était la voie I.V. en perfusion dans du sérum glucosé 10% ou 5% selon le niveau de la glycémie pendant les 72 premières heures. Le relais était pris per os dès que possible.

Autres traitements : anticonvulsivants, antipyrétiques, transfusion sanguine ont été utilisés en fonction de l'état clinique du patient (convulsion et/ou agitations, hyperthermie \geq à 38,5°C, taux d'hématocrite $<$ à 15%).

Gestion et analyse des données

Les résultats des données cliniques et paracliniques ont été portés sur des dossiers en double exemplaires fournis par les laboratoires Rhône-Poulenc Santé (RPS). Les originaux étaient expédiés au laboratoire RPR à Paris et les copies gardées au Mali. L'Analyse des données a été faite sur le logiciel SAS (SAS Institutes-cary NnC 27521-8000-USA). Nous avons utilisé les tests de khi-2 et de

Fischer pour la comparaison des proportions et des moyennes, avec un seuil de sensibilité $p < 5\%$. Notre étude a obtenu l'approbation du comité d'éthique du Ministère de la santé de la solidarité et des personnes âgées.

RESULTATS

COMPARABILITE DES GROUPES DE TRAITEMENT A L'INCLUSION

Il n'existe pas de différence statistiquement significative quant aux caractéristiques cliniques et biologiques des patients dans les deux groupes (Tableau II).

Tableau II :

Caractéristique des patients à l'inclusion dans les deux groupes.

Baseline characteristics of patients at enrollment

Caractéristique des patients	ARTEMETHER	QUININE	P
Nombre patients (N=67)	33 (49,3%)	34 (50,7%)	0,90
Age moyen (6,8_+3,9 ans)	7,3_+3,9	6,3_+4,0	0,30
Poids moyen (19,2_+9,8 kg)	21,3_+10	17,2_+8,4	0,07
Taille moyenne (113,22,0)	118,4_+20	108,8_+24,0	0,058
Température centrale moyenne (39,7°C)	39,90	39,50	0,106
Fréquence respiratoire moyenne (44,5_+17/mn)	47_+20	42_+14	0,239
Fréquence cardiaque moyenne (142,5_+44,5/5/mn)	139_+34	146_+55	0,53
Pression artérielle moyenne (98,5/53,5 mmhg)	97/54	100/53	0,36/0,73
Parasitémie moyenne (10,20_+9,32%)	11,05_+9,73	9,37_+8,97	0,46
Neuropaludisme : 80,6% des cas (50 cas)	78,80	82,4	0,17

Population d'étude

Le sex ratio (F/H) pour l'ensemble de l'échantillon était de 0,97 en faveur du sexe féminin. Il est de 0,94 pour le groupe artemether et 1 pour le groupe quinine.

Antécédents médicaux

37 patients (55,2%) avaient un antécédent d'accès palustre au cours de l'année précédente. 46,3% des patients (31/67) avaient reçu un traitement antipaludique au cours de mois précédent l'inclusion. La proportion de patient ayant bénéficié d'un traitement autre que le traitement antipaludique étaient également de 46,3% (59% avec la quinine et 39,4% avec l'artémether).

Il apparaît que les deux groupes étaient comparables quant aux antécédents d'accès

palustre ($P=0,70$), quant aux antécédents de traitement antipaludiques le mois précédent l'inclusion ($p=0,90$) et quant à la proportion ayant reçu un traitement autre que les antipaludiques ($p=0,26$).

Signes cliniques à l'inclusion

La symptomatologie à été dominée chez l'ensemble des patients à l'inclusion par les convulsions (67,2%), hypersudation (46,3%), des céphalées (44,8%), l'hépatomégalie (35,8%) et les nausées-vomissements (35,8%). Les deux groupes étaient comparables quant à la fréquence de ces signes : convulsion ($P=0,54$), hypersudation ($P=0,72$), céphalée ($P=0,27$), hépatomégalie ($P=0,70$), nausée-vomissement ($P=0,72$).

EFFICACITE

Les deux groupes étaient comparables quant aux critères d'évaluation de l'efficacité (Tableau III).

Tableau III :

Critères d'évaluation d'efficacité dans les deux groupes

Criteria of assessment of efficacy in the two groups

Critères d'évaluation	ARTEMETHER	QUININE	P
Clairance parasitaire moyen (53,38_+16,6 h)	(45,52_+19,97)	61,25_+19,97	0,061
Clairance thermique moyen (53,76_+33,24 h)	(52,28_+34,29)	55,25_+32,20	0,72
Temps moyen sortie coma (27,86_+30,32h)	30,57_+29,02	25,15_+31,62	0,53

RECRUESCENCE DE LA PARASITEMIE

60 patients (89,55%) ont été revus au contrôle pour le 14^e jour. Aucune n'a présenté de signe en faveur d'un paludisme évolutif, la GE et le FM ont été négatifs dans les cas et les autres examens biologiques se sont révélés normaux.

TOLERANCE

Au plan clinique, aucun effet secondaire n'a été retrouvé chez les patients traités avec l'artémether. Par contre, dans le groupe quinine, nous avons notés un cas de prurit généralisé soit 2,94% des malades du groupe quinine.

Au plan électrocardiographique, aucune anomalie n'a été décelée à l'admission. Un patient du groupe quinine a présenté un allongement de l'espace QT à J5 et J7.

Au pla local, aucun hématome, ni de saignement, ni de douleur au point d'injection n'a été constatée.

Au point de vue biologie, les paramètres hématologiques et biochimiques qui étaient perturbés à l'admission se sont normalisés au

cours du suivi, et aucune perturbation particulière n'est survenue au cours de l'administration des différents traitements.

LETALITE

Nous avons enregistré, 4 cas de décès dans le groupe artemether et 2 cas dans le groupe quinine ; il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes quant à la létalité (P=0,43). 83,3% des décès sont survenus avant les 48^e heures de l'admission.

DISCUSSION

Sur le plan de la méthodologie, le tirage en vue du choix du type de traitement à administrer au cours de notre étude a donné une puissance à notre étude, car les groupes ont été comparables à l'inclusion, aussi bien au plan de l'âge, du sexe, de la symptomatologie, de la parasitémie et des antécédents de traitements ;

Au plan clinique, le neuropaludisme a constitué la majeure partie (80,6%) des formes cliniques rencontrées. Des résultats comparables ont été retrouvés par ATANDA et al en 1988 (69,8%), l'hypersudation (46,2%), les céphalées (44,8%) et l'hépatomégalie (35,4%). Les frissons, les nausées et vomissement ont été chez le 1/3 de nos patients. Une autre étude faite en 1992 dans le même service portant sur les anticorps anti-TRAP (anti-Trombospondin Related Adhesive Protein) a montré une prédominance de l'asthénie (85,6%), suivie des vomissements et céphalées avec respectivement 51,15% et 38,63%. Au cours de la même étude l'hépatomégalie était présente dans 16,66% des cas (8). Cette différence observée dans les deux études s'explique par la période d'étude et les critères d'éligibilité qui ont été plus sélectifs dans notre cas. La moyenne de temps de clairance parasitémique était apparue plus courte dans le groupe artemether (45,52 heures) que dans le groupe quinine (61,25 heures). Cependant il n'existe aucune différence statistiquement significative entre ces deux groupes. Les mêmes résultats comparables ont été trouvés par en Gambie en 1992 à l'occasion d'étude portant sur 43 enfants (48 heures pour l'artémether et 54 heures pour la quinine) (9). Ailleurs d'autres études menées au Malawi en 1993, en Birmanie en 1987 et en Inde en 2003 ont trouvé une efficacité supérieure de l'artémether comparée à la quinine au plan de la clairance parasitaire (7, 10, 11).

Sur le plan clinique, la clairance thermique était comparable dans les deux groupes d'enfants traités par l'artémether comparé au groupe d'enfants traités par la quinine avec 55,25 heures. L'analyse statistique montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les délais d'apyrexie des deux molécules étudiées (P=0,72). Le même constat a été fait par TAYLOR et al (1993) au Malawi et HUDA et al en Inde en 2003 (7,10). MYINT et al en Birmanie ont trouvé un temps de défervescence thermique plus bas dans le groupe d'enfants traités par

l'artémether (31 ; 3 heures versus 46,8 heures dans le groupe quinine) (11).

Le temps de normalisation de la conscience dans notre série, a montré que la moyenne était de 30,57 heures pour l'artémether comparé à 25,15 heures pour la quinine. Mais il n'existe aucune différence statistiquement significative entre ces deux molécules quant au temps de normalisation de la conscience (P=0,53). Des résultats contraires ont été notifiés en Birmanie en 1987 et en Inde en 2003 respectivement 31 heures 46,8 heures versus 38,1 heures (7,11).

Aucune intolérance particulière n'a été constatée dans notre série, en dehors du seul cas de prurit généralisé identifié chez un enfant traité par la quinine. Des cas de séquelles neurologiques ont été (9,3%) en 1993 au Malawie (10). Ces séquelles étaient plutôt liées à la durée du coma. Ailleurs nous avons enregistré un cas d'allongement de l'espace QT amélioré par la suite. ;

Quant à la létalité, 12,1% de décès pour le groupe d'enfants traités par l'artémether et 5,9% de décès pour le groupe d'enfants traité par la quinine, ont été enregistrées au cours de notre travail. Nous avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes (P exactet Fischer = 0,43). En Thaïlande en 1994 KARBWANG et al ont trouvé que la létalité était supérieure dans le groupe quinine (3 fois) (13).

L'artémether apparaît aussi efficace que la quinine dans le traitement des formes graves et compliquées du paludisme chez les enfants de 3 mois à 15 ans. Il constitue donc une alternative à la quinine dans le traitement des formes graves et compliquées du paludisme.

Annexes :

* *Le temps de clairance thermique est défini comme étant le temps de retour à une température centrale $<$ à 37,5°C qui dure au moins 24 heures (référence : Fièvre de l'enfant in pathologie infectieuse de l'enfant, Flammarion, 1988 : 1-9).*

** *Le temps de normalisation de la conscience a été défini comme le temps de retour à un score de Molyneux = 5 pour les enfants recrutés avec un score de coma $<$ à 4 (référence : Paludisme grave et compliqué, OMS. 1990 – Molyneux M. Taylor T. Wirama J. Borgstein A. clinical features and pronostic indicator in pediatric cerebral malaria : a study of 131 comatose Malwian children. Q J Med 1989 ; 71 : 441-59²).*

*** *définie comme le temps qui sépare la première administration du médicament et la disparition de la parasitémie (inférieur au seuil de détection microscopique) (reference : WHO in vivo test, 1986)*

Remerciements :

Aux Prof M. GENTILINI e Prof M. DANIS pour nous avoir associé à la réalisation de cette étude. Au laboratoire Rhône-Poulenc Rorer Doma (France) pour sa confiance.

REFERENCES

1. HAIDARA AY, DOUMBO O, TRAORE HA, KOITA O, DEMBELE M, DOLO A, PICHARD E, DIALLO AN. La place du paludisme dans les syndromes fébriles en Médecine Interne à l'Hôpital du Point G (Résultat d'une année d'étude systématique). *Med Afr Noire* 1991 ; 38 : 110-117.
2. DIAWARA FM, SIDIBE T, KEITA MM, MAIGA S, TOSTYKN L. aspects épidémiologiques des convulsions fébriles du nourrisson et de l'enfant dans le service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel TOURE (Bamako). *Med Afr Noire* 1991 ; 38 (2) : 124-27.
3. COULIBALY M. Les urgences pédiatriques à l'hôpital Gabriel TOURE. Thèse, Med, Bamako, 1988, N° 42.
4. DANIS M, CHANDENIER J, DOUMBO O, KOMBILA M, KOUAME J, LOUIS P, ROCHE G, and GENTILINI M. results oobtained with I.M. artemether versus quinine in the treatement of severe malaria in multicentre study in africa. *J Trop Med Hyg* 1996 ; 24 : 93-96.
5. OMS. Stratégie mondiale de lutte contre le paludisme. *Bull Soc Path Ex*, 1993 ; 71 (5) : 491-495.
6. ATANDA HL, PORTE J, BON JC, RODIER J, KUAKUVI N. contribution a l'étude des convulsion chez les enfants : aspect épidémiologique et clinique ; à propos de 275 observations (CMS elf, Pointe Noire). *Pub Mes Afr* 1992, (122) : 22-24.
7. HUDA S N , SHAHAB T, ALLI S M, AFZAL K and KHAN H M. a comparative clinical trial of artemether and quinine in Children with Severe Malaria. *Indian Pediatric* 2003 ; 40 : 939-945.
8. DOLO A, KEITA MM, SIDIBE T, POUDIOUGOU B, SISSOKO M, DOUMBIA S, MODIANO D, BOSMAN A, DOUMBO O. Risk factors of severe malaria in children : the experience from the pediatric ward of the 'Gabriel TOURE' Hospital in Bamako (Mali). *Parassitologia* 40, SOIPA XX Abstract, 1998 : 47-47.
9. WHITE NJ, WARREL DA, CHANTHAVANICH P, LOOAREESUWAN S, WARREL MJ, KRISHNA S, et al. Severe Hypoglycemia and hyperinsulinemia in Falciparum malaria. *N Engl J Med* 111983 ; 309 (2) : 61-6.
10. TAYLOR T, WILLS B, KAZEMBE P, CHISALE M, WIRIMA J, RATSMA E, MOLYNEUX M. Rapid coma resolution with artemether in malawian children with cerebral malaria. *Lancet* 1993 ; 341 : 661-662.
11. MYINT PT, SHWE T. A controlled clinical trial of artemether (qinghaousu derivate) versus quinine in complicated and severe malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987 ; 81 : 855-61.
12. DANIS M, GAY F, GENTILINI M. Un nouvel antipaludique. Etats des études expérimentales et cliniques récentes. In : traitements antiparasitaires des protozoaires ; Malaria et infections opportunistes. Journée de Pharmacologie clinique. UER Xavier Bichat. Paris 1994 Arnette ed 29-35.